

UNIVERSIDADE DE LISBOA  
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



**CUIDADOS MÉDICO-DENTÁRIOS NO DOENTE SUBMETIDO A  
RADIOTERAPIA NA CABEÇA E PESCOÇO**

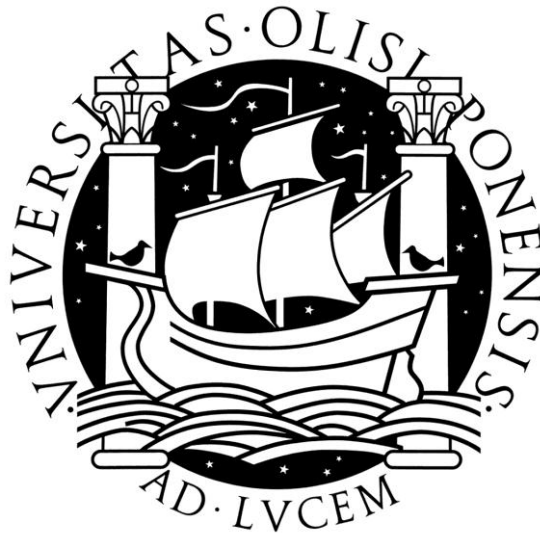
**Filipa Isabel Coelho Correia**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

2012



UNIVERSIDADE DE LISBOA  
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



**CUIDADOS MÉDICO-DENTÁRIOS NO DOENTE SUBMETIDO A  
RADIOTERAPIA NA CABEÇA E PESCOÇO**

**Filipa Isabel Coelho Correia**

Dissertação Orientada pelo

**Professor Doutor Daniel de Sousa**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

2012



*Para ti, Avó*



# AGRADECIMENTOS

*Ao Professor Doutor Daniel de Sousa,  
pela orientação, disponibilidade e transmissão de conhecimentos fundamentais à  
elaboração deste trabalho.*

*Aos meus pais,  
pelo apoio incondicional e por me proporcionarem tudo para construir a pessoa que  
sou.*

*Aos meus amigos e colegas,  
por todos os momentos partilhados que tornaram o meu percurso académico mais  
rico e cheio de boas recordações.*





## RESUMO

Tal como a cirurgia, a radioterapia é um dos principais meios de tratamento do cancro da cabeça e pescoço. No entanto, esta modalidade de tratamento tem alguns efeitos secundários agudos e crónicos no doente irradiado os quais podem ser prevenidos ou controlados.

Os objetivos deste trabalho são conhecer os problemas orais resultantes da radioterapia feita para o tratamento de neoplasias na área da cabeça e pescoço assim como perceber quais os cuidados de saúde oral necessários antes, durante e após o tratamento de forma a conseguir adotar os melhores procedimentos na prática clínica ao abordar ao doente oncológico.

Deste modo, foi feita uma pesquisa bibliográfica nos motores de busca *online PubMed* e *ScienceDirect* e em livros e revistas na biblioteca da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa. Como resultado da pesquisa selecionaram-se 58 artigos científicos de interesse para o presente tema.

Um conhecimento das complicações orais que surgem no decorrer da radioterapia e a sua abordagem permitirá diminuir ou mesmo evitar os seus efeitos adversos. Assim sendo, é de grande importância a existência de um protocolo de atuação que oriente o clínico nos cuidados prestados ao doente irradiado na cabeça e pescoço de modo a que este tenha uma melhor qualidade de vida no decurso e após finalizado o seu tratamento.

**Palavras-chave:** *Radioterapia; cancro cabeça e pescoço; manifestações orais; medicina-dentária e plano de tratamento.*

## ABSTRACT

Besides surgery, radiotherapy is one of the main strategies for head and neck treatment. However, this therapy may result in several acute and late side effects in the irradiated patient which can be prevented or controlled if the dental team provides a close monitoring before, during and after treatment.

The goal of this dissertation is to know the head and neck radiotherapy oral complications, understand the oral health care needed before, during and after treatment in order to adopt the best practical procedures on the management of oncologic patients.

For the execution of this work, a bibliographic research was done by using online search engines such as *PubMed* and *ScienceDirect*, thus there was also research in books and magazines in the library of the Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa. As a result to the research 58 scientific papers of interest were selected for the given theme.

The knowledge of radiotherapy oral sequelae will allow to minimize or even prevent its side effects. Thus, an established protocol is much relevant to guide a clinical oral management for these irradiated patients and to improve their quality of life.

**Keywords:** *radiotherapy; head and neck cancer; oral side-effects; dentistry; treatment planning.*

# ÍNDICE

ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS .....	vii
INTRODUÇÃO.....	1
A radioterapia .....	1
Radioterapia no doente oncológico.....	3
OBJETIVOS .....	4
MATERIAIS E MÉTODOS.....	5
RESULTADOS .....	5
Implicações do tratamento com radioterapia .....	5
Reações Imediatas .....	6
Reações tardias .....	11
Cuidados pré, durante e pós terapia .....	16
Protocolo de atuação .....	26
DISCUSSÃO.....	27
CONCLUSÃO.....	28
BIBLIOGRAFIA .....	ix



## ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

<b>3D-CRT</b>	Radioterapia conformacional tridimensional
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>Gy</b>	Gray
<b>HO</b>	Higiene oral
<b>IMRT</b>	Radioterapia de intensidad modulada
<b>L</b>	Litro
<b>min</b>	Minuto
<b>mL</b>	Mililitro
<b>mm</b>	Milímetro
<b>ORN</b>	Osteorradionecrose
<b>RT</b>	Radioterapia



# INTRODUÇÃO

Cancro oral é um termo comumente utilizado e abrangente a muitos tumores da área da cabeça e pescoço, nomeadamente o cancro do lábio, língua, gengiva, pavimento bucal, palato, glândulas salivares, oro e nasofaringe, entre outros, sendo que cerca de 90% dos casos são histologicamente carcinomas pavimentocelulares.

De acordo com os dados estatísticos do Registo Oncológico Nacional de 2005, só nesse ano foram reportados 944 novos casos de tumores malignos nas localizações acima mencionadas, em Portugal. Estima-se que anualmente se verifiquem em Portugal e Regiões Autónomas da Madeira e Açores cerca de 1500 casos, dos quais 1200 em homens e 300 em mulheres, estando o número de óbitos perto dos 300 casos todos os anos (Santos L, Teixeira L, 2011) (RON, 2005).

Hoje em dia, os doentes com carcinomas da área da cabeça e pescoço são tratados com uma ou com a combinação das seguintes modalidades terapêuticas: cirurgia, radioterapia e quimioterapia, sendo que a melhor opção de tratamento está dependente da condição médica do doente e da evolução do tumor.

Na maioria dos casos, a cirurgia surge como tratamento de primeira linha. Porém, quando a abordagem cirúrgica não é por si só suficiente por inacessibilidade ao tumor e invasão ganglionar e/ou metástases, a radioterapia atua como tratamento complementar. Abordada como uma terapia adjuvante à cirurgia, a radioterapia é feita, normalmente, *a posteriori* à ressecção do tumor devido à dificuldade de remoção cirúrgica do tecido irradiado, uma vez que este se torna mais fibroso e com um período de cicatrização mais longo (Deng H *et al*, 2011) (Huber MA, Terezhalmay GT, 2003).

## A radioterapia

Realizada desde 1895, a radioterapia caracteriza-se pela utilização de radiação ionizante no tratamento localizado de neoplasias malignas (Salazar *et al*, 2008).

As doses radioterapêuticas administradas sofrem variações consoante o tipo e estágio em que se encontra o tumor, mas também conforme a necessidade e objetivo do tratamento, curativo ou paliativo. No entanto, as frações administradas diariamente devem respeitar os princípios básicos da radiobiologia para que seja causado o menor dano possível nos tecidos sãos que, inevitavelmente, também são expostos às radiações ionizantes durante o tratamento (Jham BC, Freire AR, 2006).

A dose de radiação é expressa como a energia absorvida pelo tecido irradiado, determinando a profundidade de penetração nos tecidos, e sendo a unidade utilizada o Gray (Gy) (Santos L, Teixeira L, 2011) (Salazar *et al*, 2008).

A emissão de radiação atua sobre os componentes celulares e gera nestes uma série de reações físicas, químicas e biológicas com produção de radicais livres que provocam lesões nas cadeias de ADN.

A ação da radiação pode ser direta ou indireta. Na ação direta a radiação atua diretamente sobre a molécula de ADN que é clivada, interferindo no processo de duplicação celular. No efeito indireto, a água é dissociada em radicais livres, como o radical hidroxilo, capazes de reagir com as bases de ADN e que interferem também como o seu processo de duplicação. Como a água representa a maior parte do conteúdo celular, o efeito indireto é proporcionalmente mais importante que o direto. Caso não sejam reparadas, as lesões induzidas no material genético levarão à morte celular e ao fim da atividade maligna (Jham BC, Freire AR, 2006) (Huber MA, Terezhalmay GT, 2003).

O processo de morte celular pode acontecer por apoptose ou, mais frequentemente, por morte mitótica, evidente após várias mitoses. Desta forma, o efeito da radiação não se traduz de imediato na redução do volume tumoral, dependendo do índice de proliferação celular. Neste sentido, as células com um grau elevado de atividade mitótica são mais radiosensíveis do que as com baixa taxa de mitose, como é o caso das células cancerígenas (Santos L, Teixeira L, 2011).

Embora os tecidos que se encontram saudáveis tenham uma maior capacidade de reparação comparativamente às células cancerígenas, existe sempre o risco associado de ocorrerem complicações resultantes do tratamento radioterapêutico.



A dose radiológica que é inicialmente administrada converte-se na dose efetiva que se traduz em efeitos biológicos influenciados por três parâmetros diferentes: tipo de radiação (nível de energia e tipo de origem atômica), tipo de tecido e calendário dos tratamentos (fracionamento, dose por fração e dose total acumulada). Todas estas variáveis, juntamente com as características intrínsecas do paciente, produzirão diferentes respostas de paciente para paciente (Jegoux F *et al*, 2010) (Salazar *et al*, 2008) (Huber MA, Terezhalmay GT, 2003).

Durante os últimos anos, foram desenvolvidas várias técnicas no sentido de melhorar o período pós-radioterapêutico assim como obter melhores taxas de controlo local da evolução da doença, melhores taxas de sobrevivência e melhor qualidade de vida do doente.

A radioterapia conformacional tridimensional (3D-CRT) e mais recentemente a radioterapia de intensidade modulada (IMRT) permitem adequar a radiação à morfologia do tumor e ter uma melhor distribuição da dose radiológica de modo a preservar estruturas anatómicas vitais na área relacionada com este, sendo possível deste modo reduzir significativamente os efeitos secundários quando comparados à radioterapia bidimensional tradicional (Deng H *et al*, 2011) (Huber MA, Terezhalmay GT, 2003).

No entanto, a RT como tratamento exclusivo não é comumente usada para o tratamento de cancros da cabeça e pescoço, a não ser que a localização do tumor seja inoperável ou que o doente opte por não fazer cirurgia, podendo ser também utilizada como tratamento paliativo em casos mais avançados ou terminais (Deng H *et al*, 2011).

## **Radioterapia no doente oncológico**

As reações adversas desencadeadas pelas radiações ionizantes que o doente recebe ao nível da mucosa oral, pele, maxila, mandíbula e glândulas salivares podem manifestar-se durante ou após a conclusão da terapêutica (Tolentino Ede S *et al*, 2011).

O médico dentista desempenha um papel importante na equipa multidisciplinar que trabalha com os doentes oncológicos, não só no diagnóstico das lesões cancerígenas mas também nas diferentes fases do tratamento (Lobo A, Martins G, 2009). Assim sendo, e atendendo à dificuldade e desconhecimento de como abordar estes doentes, há necessidade de estabelecer *guidelines* de apoio para os profissionais de medicina dentária de modo a permitir um acompanhamento que minimize os problemas subjacentes à terapia oncológica (Tolentino Ede S *et al*, 2011).

## OBJETIVOS

O presente trabalho tem como principais objetivos:

- i. Conhecer os problemas orais que surgem como consequência do tratamento com radioterapia em doentes com neoplasias da cabeça e pescoço;
- ii. Compreender a necessidade de cuidados de saúde oral antes, durante e após o período de tratamento radioterapêutico de modo a prevenir e minimizar as implicações clínicas do mesmo;
- iii. Estabelecer linhas orientadoras para a prática clínica de modo a guiar o médico dentista na abordagem do doente oncológico irradiado na cabeça e pescoço.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Foi realizada uma pesquisa da literatura nas bases de dados *PubMed* ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)) e *ScienceDirect* ([www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)) com o objetivo de encontrar artigos sobre o tema “cuidados médico-dentários em doentes irradiados na área da cabeça e pescoço” relevantes para a elaboração desta dissertação. Os artigos foram obtidos através das revistas onde foi feita a sua publicação, tendo como estratégia critérios de busca com as palavras-chave “head and neck radiotherapy”, “oral effects of radiation”, “treatment of oncologic patients”. Foi ainda efetuada uma pesquisa em revistas e livros com relevância para o tema, na biblioteca da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa.

Não foram impostos limites temporais na pesquisa por ser um tema que abarca vários anos de estudo, contudo foi dada maior relevância aos mais atuais. A última pesquisa foi efetuada em Julho de 2012. Não foram feitas quaisquer restrições quanto aos critérios de evidência científica, mas selecionaram-se apenas artigos nas Línguas Portuguesa e Inglesa.

## **RESULTADOS**

### **Implicações do tratamento com radioterapia**

Qualquer tumor pode ser destruído por radiação, se a dose administrada for suficiente. No entanto, a quantidade de radiação que o tecido são tolera durante a terapia funciona como um fator limitante para que esta não seja feita deliberadamente (Huber MA, Terezhalmay GT, 2003).

As complicações orais ocorrem durante e após os tratamentos com RT. Verificam-se dois tipos de reações: as imediatas ou agudas e as tardias. As reações

imediatas ocorrem durante ou logo após a conclusão do tratamento e são causadas por toxicidade direta, resolvendo-se em semanas ou poucos meses depois de concluído o tratamento. As reações crônicas ou tardias ocorrem meses a anos depois do tratamento. A RT induz dano nos tecidos que resulta em morbidade permanente para o doente. Tais complicações são resultado da alteração no suprimento vascular, fibrose no tecido conjuntivo e muscular, neuropatia, atrofia da mucosa e alterações na celularidade dos tecidos. O hiperfracionamento da radiação reduz as complicações tardias mas aumenta a severidade das agudas (Fischer DJ, Epstein JB; 2008).

Doentes com um historial de cancro na cabeça e pescoço têm um risco aumentado de recorrência ou aparecimento secundário deste tipo de lesões. Deste modo, é necessário que tenham um acompanhamento rigoroso por parte do médico dentista. (Fischer DJ, Epstein JB; 2008)

### ***Reações Imediatas***

As reações dermatológicas à radioterapia afetam cerca de 25% dos doentes. Tipicamente, estas reações aparecem nas primeiras 3 semanas de tratamento e, dependendo da agressividade do mesmo, podem manifestar-se sob a forma eritematosa, descamativa ou mesmo necrótica (Huber MA, Terezhalmay GT, 2003).

### ***Mucosite***

A mucosite é uma complicação que surge como consequência dos tratamentos de quimio ou radioterapia. Nesta última, é o resultado de um efeito cumulativo da radiação incidente e é muito comum nos doentes que fazem este tratamento com envolvimento da orofaringe, estando as lesões delimitadas e a toxicidade restrita ao tecido irradiado (Fischer DJ, Epstein JB; 2008) (Redding SW, 2005).

As lesões associadas à mucosite aparecem devido à acumulação de danos tecidulares devido às sessões repetidas de RT. Nas duas primeiras semanas após o início

do tratamento, e em doses entre os 10 a 20Gy, aparecem os primeiros sinais clínicos como eritema precedido por um embranquecimento da mucosa devido a uma hiperqueratinização transitória. Isto acontece quando a destruição das células basais ultrapassa a sua taxa de proliferação, devido aos efeitos produzidos pela radiação que causam a morte mitótica. Como não há novas células a desenvolver-se na camada basal do epitélio e as existentes vão migrando para sofrer esfoliação, o epitélio torna-se mais fino e friável, facilitando a formação de úlceras (Redding SW, 2005) (Trotti A *et al*, 2003).



**Imagem 1 – Radiomucosite.**

Imagem cedida e autorizada pelo Prof. Dr. Daniel de Sousa.

A coalescência das lesões é bastante comum e ocorre ao fim de 3 semanas de tratamento. Quando se atinge a fase ulcerativa a mucosa fica mais suscetível a ser colonizada por agentes infecciosos, como *Candida albicans* e o doente acaba por ter muitas dores associadas que tornam os processos de mastigação, deglutição e discurso penosos, especialmente se as lesões se estenderem à mucosa faríngea (Fischer DJ, Epstein JB, 2008) (Hancock *et al*, 2003).

Segundo Huber *et al*, cerca de 60% dos doentes submetidos à radioterapia convencional na área da cabeça e pescoço que desenvolvem mucosite, mais de 15% chega a requerer hospitalização para controlo da dor e reposição de componentes nutricionais, sendo as manifestações mais severas a principal causa de interrupção do tratamento (Huber MA, Terezhalmay GT, 2003) (Saarilahti K *et al*, 2002).

Sabe-se que quanto mais agressivo for o tratamento para a cura da neoplasia, maior a frequência, severidade e duração dos sinais e sintomas de mucosite oral. Redding afirma que a maioria dos doentes que recebe uma dose igual ou superior a 50 Gy irá desenvolver episódios de mucosite moderada a severa. No entanto, parece ser aceite que aquando do término do tratamento, o processo é reversível e é possível uma recuperação dos tecidos entre 3 a 6 semanas (Redding SW, 2005) (Saarilahti *et al*, 2002).

A pele e mucosa irradiada também podem apresentar manifestações tardias. O tecido tende a tornar-se mais atrofico, com menos mobilidade e flexibilidade, havendo o risco de aparecimento de úlceras crónicas e telangiectasia. Os doentes com radiodermatite podem também manifestar perda de cabelo permanente, hiperpigmentação e têm um risco acrescido de desenvolverem cancros da pele na área irradiada (Huber MA, Terezhalmay GT, 2003).

### *Hipossalialia e Xerostomia*

Uma pessoa saudável produz entre 1 a 1,5L de saliva por dia, sendo que 90% está a cargo das glândulas salivares maior. A saliva atua como um ótimo agente na produção do discurso, na mastigação, na deglutição e digestão. Contribui também para a remineralização, lubrificação e limpeza dos dentes assim como para o equilíbrio eletrolítico e da flora microbiana oral (Chambers MS *et al*, 2007) (Huber MA, Terezhalmay GT, 2003).

No entanto, a produção salivar pode ser significativamente afetada durante o tratamento com radiação ionizante uma vez que esta causa danos nas glândulas salivares que se encontram no campo de radiação, podendo ser reversíveis (até cerca de 30Gy) ou irreversíveis (a partir de doses superiores a 50Gy). Estes danos resultam de alterações inflamatórias e degenerativas dos ácinos salivares, alterações do epitélio do ducto das glândulas e fibrose do tecido conjuntivo das mesmas, havendo possibilidade de necrose se não se conseguirem regenerar (Fischer DJ, Epstein JB, 2008)

Os ácinos serosos encontrados predominantemente na glândula parótida são os principais responsáveis pela produção de saliva estimulada e são mais sensíveis à

radiação que os mucosos, o que conduz a uma produção de saliva mais viscosa e espessa que dificulta a mastigação e a deglutição do bolo alimentar (Chambers MS *et al*, 2007).

Quando as glândulas major são afetadas, o fluxo salivar pode ser reduzido até 80% nas primeiras duas semanas de tratamento radioterapêutico convencional e se a lubrificação proporcionada pela saliva for insuficiente, os tecidos intraorais tornam-se mais friáveis e suscetíveis a uma maior irritação e inflamação.

Outras sequelas da hipossalivação são também o eritema dos tecidos e sensação de ardor; desidratação da língua e lábios com formação de fissuras; halitose; alteração da microflora oral facilitando o aparecimento de cáries e doença periodontal, assim como infecções oportunistas por *Candida*. Consequentemente, o doente vai sentir uma maior dificuldade em engolir, mastigar, falar e em usar próteses. As características da saliva após radioterapia fazem ainda com que a atividade antibacteriana, antiviral e antifúngica esteja diminuída e com que a capacidade de remineralização dentária seja alterada. O doente queixa-se de uma sensação de boca seca e das implicações que isto tem na sua qualidade de vida. Esta condição é designada por xerostomia e é subjetiva à percepção do doente, podendo estar ou não diretamente relacionada com o grau de hipossalivação existente (Fischer DJ, Epstein JB, 2008) (Chambers MS *et al*, 2007) (Huber MA, Terezhalmay GT, 2003).



**Imagem 2 – Xerostomia radiogena.**

Imagem cedida e autorizada pelo Prof. Dr. Daniel de Sousa.

Os problemas de hipossalivação começam cedo durante o tratamento. Na primeira semana verifica-se uma diminuição de 50 a 60% do fluxo salivar e após 7 semanas de tratamento RT convencional a produção cai para os 20% (Chambers MS *et al*, 2007) (Franzén L *et al*, 1992).

A recuperação dos ácinos é, portanto, dose dependente e pode ocorrer aproximadamente 12 a 18 meses após conclusão do tratamento. Contudo, é muito comum que o doente experiencie uma diminuição significativa do fluxo salivar para o resto da vida (Burlage FR *et al*, 2001).

A saúde do doente fica comprometida porque a diminuição da salivação e a disgeusia tal como a disosmia levam a que o doente tenha uma maior falta de apetite e também uma alteração da escolha de alimentos, ficando muitas vezes nutricionalmente comprometidos. Normalmente há uma alteração da dieta uma vez que têm dificuldade em tolerar muitos alimentos, especialmente aqueles que são picantes ou mais secos (Fischer DJ, Epstein JB; 2008).

### *Infeções Orais*

As infeções orais bacterianas, virais e fúngicas da mucosa, dos dentes e do periodonto podem desenvolver-se durante a terapia oncológica devido à exacerbação de infeções latentes ou a alterações da microflora oral. A candidíase é uma infeção comum em doentes durante e após conclusão da radioterapia. Alguns fatores como estado de imunossupressão do indivíduo, lesões da mucosa ou hipossalivação contribuem para a sua expressão clínica (Fischer DJ, Epstein JB; 2008).

### *Trismus*

Resulta de uma contração tónica dos músculos da mastigação que impossibilita uma abertura bucal insuficiente. Segundo Dijkstra *et al*, é considerado trismus quando a abertura não ultrapassar os 35mm entre os bordos incisais (Lee R *et al*, 2012) (Bensadoun RJ *et al*, 2010).



Esta complicação está relacionada com a cirurgia de tumores que afetam a articulação têmporo-mandibular ou os músculos da mastigação, especialmente o pterigóideu interno e o masséter, estando a diminuição da função relacionada com os danos provocados pela cirurgia e RT que rapidamente levam á formação de tecido fibroso e cicatricial (Lee R *et al*, 2012) (Bensadoun RJ *et al*, 2010).

Esta condição e a dor que pode estar associada conduzem a outros problemas com implicações que poderão ser graves consoante a limitação do doente, nomeadamente: dificuldade em mastigar, deglutir, respirar, falar e em realizar uma correta higiene oral. Consequentemente, muitos doentes desenvolvem défices nutricionais e perda de peso (Lee R *et al*, 2012) (Bensadoun RJ *et al*, 2010).

Esta consequência do tratamento inicia-se logo após a sua conclusão ou pode surgir até 24 meses após o mesmo. A sua prevalência aumenta com as doses de RT administrada, sendo mais comum a partir dos 60 Gy (Bensadoun RJ *et al*, 2010).

### ***Reações tardias***

Ao contrário da quimioterapia que normalmente está associada a reações agudas da mucosa oral que regredem com a cessação do tratamento, a RT induz alterações crónicas que se relacionam com os fenómenos de hipovascularização, hipocelularidade e hipoxia (Tolentino S *et al*, 2011).

A dor crónica pode ser resultante dos danos permanentes dos tecidos orais como a atrofia, fibrose do tecido conjuntivo, sensibilização neuronal e/ou neuropatia (Fischer DJ, Epstein JB, 2003).

### ***Cáries de Radiação***

Os doentes submetidos a RT na cabeça e pescoço têm uma maior predisposição para o rápido desenvolvimento de cáries, designadas por cáries de radiação. Para além da redução do fluxo salivar, a radioterapia também induz alterações na composição

salivar porque é alterada a secreção de algumas proteínas e diminui o pH. A redução da concentração das proteínas salivares com potencial antimicrobiano, a menor capacidade de remineralização dentária e a perda da capacidade de tamponamento da saliva são fatores que predis põem para o desenvolvimento de lesões de cárie, assim como a alteração da flora cariogénica com aumento de *Streptococcus mutans* e outras espécies de *Lactobacillus* (Keene HJ, Fleming TJ, 1987).

Este tipo de lesões de cárie tende a desenvolver-se 4 semanas após conclusão do tratamento e caracterizam-se pelo fato de se localizarem em regiões do dente atípicas, como a superfície lingual, bordos incisais e pontas das cúspides (Tolentino S *et al*, 2011) (Aguiar GP *et al*, 2009).

Aguiar GP *et al* descreveram 3 tipos de padrão comumente observados:

- Tipo I – é o mais comum e caracteriza-se por lesões que afetam a porção mais cervical do dente, com extensão ao longo da junção amelocementária. Muitas vezes acaba por haver perda da coroa dentária se a lesão se estender circunferencialmente em todo o dente.
- Tipo II – caracteriza-se por lesões que afetam áreas previamente desmineralizadas.
- Tipo III – é o menos comum e manifesta-se com alterações cromáticas na dentina, em que a coroa adquire uma coloração negra/acastanhada.

Contudo, a literatura revela alguma controvérsia relativamente aos danos diretos provocados pela radiação, não estando sempre de acordo que é esta a responsável pelo desenvolvimento destas cáries rampantes mas sim outras implicações decorrentes da RT como a diminuição e alteração do fluxo salivar, alteração das propriedades anti-cariogénicas da saliva, alteração da dieta após o tratamento assim como dificuldade na realização de uma correta higiene oral.

Se não forem diagnosticadas e tratadas atempadamente, as cáries de radiação podem conduzir à perda dentária numa questão de poucos meses (Aguiar GP *et al*, 2009) (Silva AR *et al*, 2009).

### *Osteorradionecrose (ORN)*

Define-se como uma lesão em que há osso necrótico exposto numa ou mais regiões dos processos alveolares maxilar ou mandibular, resultante do tratamento radioterapêutico de tumores na cabeça e pescoço e a qual não conseguiu recuperar num período de 3 meses, sem a presença de tecido tumoral residual ou recorrente (Silvestre-Rangil J, Silvestre FJ, 2011) (Madrid C *et al*, 2010).

A perda da vitalidade óssea ocorre secundariamente à afeção dos osteócitos, osteoblastos e osteoclastos assim como à hipoxia resultante da diminuição do suprimento vascular. Estas alterações podem conduzir a uma menor capacidade de recuperação dos tecidos moles e do osso ficando estes predispostos a fenómenos de necrose, não estando associada a qualquer tipo de infeção. No entanto, pode haver contaminação superficial das feridas expostas (Madrid C *et al*, 2010) (Fischer DJ, Epstein JB, 2008).

A necrose dos tecidos moles pode desenvolver-se em qualquer superfície mucosa da boca, contudo o tecido não-queratinizado aparenta um risco mais elevado para o seu desenvolvimento (Fischer DJ, Epstein JB, 2008).

A ORN está fortemente associada a alguns fatores de risco traumáticos como a realização de extrações antes ou após tratamento, a cirurgia para ressecção tumoral ou a próteses mal adaptadas (Silvestre-Rangil J, Silvestre FJ, 2011).

Clinicamente, as lesões permanecem latentes até serem visualmente detetadas ou o doente começar a sentir desconforto devido à exposição do osso. Nos casos mais avançados, o doente pode apresentar dor severa, trismus, supuração ou formação de fístula cutânea devido a infeções secundárias e parestesia ou anestesia, sendo que a progressiva destruição óssea pode conduzir à fratura patológica da mandíbula (Hancock PJ *et al*, 2003).



**Imagem 3 – Osteorradioneecrose.**

Imagem cedida e autorizada pelo Prof. Dr. Daniel de Sousa.

Normalmente, as lesões intra orais apresentam-se sob a forma ulcerada e são de pequenas dimensões, enquanto as imagens imagiológicas das mesmas mostram extensões muito maiores envolvendo perda óssea.

O desenvolvimento de ORN está relacionado com o método de tratamento escolhido e com a dose e volume irradiados. Os doentes que recebem uma dose elevada de radiação (superior a 60 Gy) têm um risco de vir a sofrer desta condição para toda a vida, podendo manifestar-se vários meses a anos após o tratamento ter sido concluído (Lyons A, Ghazali N, 2008).

Normalmente a mandíbula é mais afetada que a maxila, especialmente a zona correspondente aos pré-molares e molares, devido ao fato de ter uma maior densidade óssea e um suprimento vascular unilateral para cada metade da mesma (Silvestre-Rangil J, Silvestre FJ, 2011) (Fischer DJ, Epstein JB; 2008).

O efeito da RT numa criança depende da sua idade durante o tratamento, da qualidade e quantidade da dose radioterapêutica entregue e da localização e extensão de osso que está no campo de radiação aplicado. Doses superiores a 20Gy podem prejudicar significativamente o crescimento e desenvolvimento ósseo, resultando num hipoplasia maxilar e mandibular (Huber MA, Terezhalmay GT, 2003).

### *Hipogeusia e Ageusia*

A alteração do paladar é uma manifestação precoce do tratamento mas que pode perpetuar-se durante a vida do doente, e pode dever-se a uma diminuição (hipogeusia), ausência (ageusia) ou alteração (disgeusia) da sensibilidade gustativa (Ruo Redda MG, Allis S, 2006).

Histologicamente, as papilas gustativas apresentam sinais de atrofia a partir dos 10Gy, sendo que as doses utilizadas no tratamento radioterapêutico podem mesmo levar à obliteração virtual das papilas. A percepção dos sabores ácidos e amargos é a mais comumente afetada, sofrendo alteração logo na primeira semana de tratamento, enquanto a do doce e salgado vai sendo alterada com o seu decorrer. Na maior parte dos casos, o problema é transitório podendo ser amplificado pela xerostomia ou mucosite concomitante, sendo restabelecido o paladar do doente cerca de 2 a 4 meses depois de concluído o tratamento. Contudo, tal como em algumas das outras consequências, podem permanecer como alteração ou mesmo perda da percepção gustativa para o resto da vida (Huber MA, Terezhalmay GT, 2003) (Cooper JS *et al*, 1995).

A perda de paladar ao longo do tratamento é progressiva, verificando-se uma acentuação mais significativa duas semanas após o seu início. Isto deve-se aos efeitos cumulativos de doses entre os 20 e os 30 Gy (Maes A, 2002).

Estas alterações são resultado dos danos provocados pela radiação direta sobre as células das papilas gustativas ou nas fibras nervosas que as inervam. As células lesadas normalmente regeneram em cerca de quatro semanas de tratamento, por isso todos os tipos de gosto (salgado, amargo, doce e ácido) voltam aos níveis da normalidade ou quase normalidade dentro de um ano após a conclusão do tratamento radioterapêutico. No entanto, a ageusia pode ocorrer como resultado de um dano permanente da componente neuronal associada ao paladar (Fischer DJ, Epstein JB; 2008) (Maes A, 2002).

Caso a mucosa olfativa seja exposta à radiação podem também surgir alterações a nível do olfato, que normalmente estão associadas à RT para tratamento de carcinomas da nasofaringe ou dos seios maxilares. Tal como no sentido do gosto, o olfato também pode estar reduzido (hiposmia) ou alterado (disosmia) e é recuperado cerca de um ano após cessação do tratamento (Ho WK, 2002).

### *Alterações dentárias de desenvolvimento e crescimento*

As alterações do desenvolvimento e crescimento dentário surgem como complicações frequentes em crianças que sobreviveram à doença e ao seu tratamento com radio ou quimioterapia. O tratamento de crianças com idades inferiores a 12 anos conduziu a distúrbios do desenvolvimento dentário, nomeadamente a alterações da forma e tamanho dos dentes (microdontia e desenvolvimento incompleto das coroas e/ou raízes); erupção dentária tardia (com maior prevalência de dentes impactados, especialmente os caninos maxilares); encerramento prematuro dos dentes e anomalias craniofaciais (Fischer DJ, Epstein JB; 2008) (Pajari U *et al*, 1996).

Anomalias localizadas no esmalte podem resultar de radiação que atinge os ameloblastos maduros, podendo ser permanentemente afetados com uma dose relativamente baixa (10Gy) a ponto da atividade ameloblástica cessar a sua função quando os dentes são expostos a uma dose de 30Gy. (Kaste *et al*, 1994).

Os efeitos na dentição permanente ainda são pouco estudados. No entanto, existem alguns relatos de pequenas alterações na sensibilidade dentária, atrofia pulpar e fibrose (Huber MA, Terezhalmay GT, 2003).

Para além disto, os problemas decorrentes do tratamento podem ter implicações nos centros de crescimentos dos maxilares, comprometendo a maturação completa do complexo craniofacial. Se a RT for feita bilateralmente as alterações tendem a ser simétricas (Fischer DJ, Epstein JB; 2008).

### **Cuidados pré, durante e pós terapia**

A RT desempenha um papel importante na maioria dos tratamentos do cancro da área da cabeça e pescoço havendo várias complicações agudas e tardias que podem surgir durante e após tratamento. De modo a minimizar ou evitar que a maioria manifeste, o doente deve ser aconselhado e acompanhado por uma equipa de saúde capaz de oferecer medidas preventivas, terapêuticas e paliativas ou de suporte para que

a qualidade de vida possa ser exponenciada (Escoda-Francolí J *et al*, 2011) (Huber MA, Terezhalmay GT, 2003).

### *Cuidados pré RT*

Esta é uma primeira fase na abordagem do doente que irá ser submetido a RT da cabeça e pescoço e tem uma grande importância pois permitirá ficar a conhecer o estado de saúde oral e geral do doente, o que será útil para delinear as estratégias de prevenção e terapêuticas mais apropriadas a cada caso.

Nesta fase, é importante fazer uma análise clínica criteriosa de todos os dentes, especialmente aqueles que serão abrangidos no campo de radiação. Recolher dados como um *status* periodontal e dentário e avaliar a condição das mucosas é muito importante para decidir que tratamentos fazer.

Antes de iniciar qualquer tratamento radioterapêutico muitos doentes já apresentam queixas de xerostomia, o que pode estar relacionado com a medicação que estão a fazer ou com outras patologias das glândulas salivares. Este é um problema que certamente se agravará com a RT, motivo pelo qual é importante avaliar as taxas de fluxo salivar do doente e se necessário fazer terapia para alívio dos sintomas (Hancock PJ *et al*, 2003).

Alguns fármacos têm sido estudados no âmbito da prevenção dos problemas derivados da radiação que atinge as glândulas salivares. Um deles, a pilocarpina, atua principalmente ao nível da estimulação salivar. Por outro lado, a amifostina tem sido estudada como um fármaco com grande potencial redutor de danos causados pela radiação. Isto acontece porque tem um efeito citoprotetor, uma vez que consegue eliminar os radicais livres dos tecidos expostos à radiação, reduzindo os efeitos da mesma no ADN das células atingidas. Segundo um estudo realizado por Sasse *et al*, quando administrada antes de iniciar o tratamento radioterapêutico, a amifostina reduz significativamente a hipossalivação e xerostomia aguda e crónica, mantendo o seu efeito durante 2 anos após o tratamento (Fischer DJ, Epstein JB, 2008) (Sasse AD *et al*, 2006).

Dentes fraturados ou com ângulos vivos que possam traumatizar a mucosa devem ser restaurados e no caso de o doente apresentar dentes com prognóstico

questionável estes devem ser extraídos para evitar a sua exodontia durante ou após o tratamento, o que poderia contribuir para o desenvolvimento de ORN. São considerados dentes para exodontia aqueles que não tenham restaurabilidade, que apresentem cáries extensas, que tenham comprometimento periodontal com bolsas iguais ou superiores a 5mm, apresentem lesões periapicais extensas ou ativas (dentes sintomáticos) e dentes que estão parcialmente impactados ou incompletamente erupcionados (Hancock PJ *et al*, 2003) (Huber MA, Terezhalmay GT, 2003).

Um período de no mínimo 10 dias é necessário para que ocorra uma boa recuperação dos tecidos, antes de iniciar a RT, pelo que todas as exodontias devem respeitar este tempo de intervalo. No entanto, outros autores referem ser necessário um intervalo maior, entre 20 a 30 dias (Tolentino S *et al*, 2011) (Huber MA, Terezhalmay GT, 2003) (Shaw MJ *et al*, 2000).

Os dentes que requeiram tratamento de cáries devem ser restaurados nesta fase com materiais definitivos caso haja tempo para tal ou então deve optar-se por um plano profilático de remoção de todas as lesões de cárie para controlo da doença, e consequente restauração com material provisório. Caso se recorra a materiais definitivos, e prevendo piores condições de higiene e salivacção adquiridas com a RT, o uso de materiais com libertação de flúor, como o ionómero de vidro, pode ser uma opção para ajudar a prevenir o aparecimento de cáries secundárias (Aguiar GP *et al*, 2009) (Huber MA, Terezhalmay GT, 2003).

Para além do exame clínico é igualmente importante realizar radiografias periapicais, *bite-wings* ou panorâmica para nos orientar o plano de tratamento e dentes que podem ou não ser mantidos (Hancock PJ *et al*, 2003).

Visitas regulares ao médico dentista serão importantes numa fase seguinte, em que a higiene oral poderá ficar comprometida com as consequências decorrentes do tratamento e com as alterações dos hábitos alimentares. Muitas vezes, estes doentes precisam de uma dieta mais calórica durante o processo terapêutico, o que implica uma maior ingestão de hidratos de carbono e consequente predisposição para o desenvolvimento de cáries. É preciso reforçar hábitos de higiene e explicar a sua importância no decorrer do tratamento. Deste modo, algumas medidas preventivas como a aplicação tópica de flúor e clorohexidina são bastante úteis para manter uma boa saúde dos dentes e gengivas. Segundo Shaw *et al*, a aplicação de um gel ou solução de



clorohexidina ajudará no tratamento de problemas periodontais e pode ajudar a diminuir a incidência de algumas complicações durante a RT (Meurman JH, Grönroos L, 2010) (Aguiar GP et al, 2009) (Huber MA, Terezhalmay GT, 2003) (Shaw MJ *et al*, 2000).

A IMRT recorre a algoritmos criados em computador para ajustar a dose entregue pelos feixes de radiação, segundo uma distribuição espacial, a uma conformação mais precisa do tumor. Deste modo o tecido são adjacente é menos atingido pela radiação, o que proporciona a preservação de estruturas como a parótida, diminuindo significativamente a incidência de hipossalivação e problemas subsequentes (Chambers MS *et al*, 2007).

Para além desta nova alternativa surgiu uma outra opção para a diminuir os danos nas glândulas salivares e consequente xerostomia. É o caso da recolocação cirúrgica da glândula submandibular para o espaço submentoniano estudada por Seikaly e a sua equipa. Neste estudo, é demonstrado que a glândula transferida está mais protegida da radiação sendo submetida apenas a cerca de 5% da dose total, diminuindo a hipossalivação após a RT. No entanto, a reprodutibilidade e segurança deste procedimento continuam por ser asseguradas, não estando garantido que não é feita também a transferência de células tumorais (Seikaly H *et al*, 2001) (Jha N *et al*, 2000).

### *Cuidados durante a RT*

Durante o período em que o doente está a fazer radioterapia deve ser acompanhado sempre pelo seu médico dentista numa tentativa de diminuir os efeitos agudos que se começam a manifestar nesta fase.

Um dos principais efeitos é a mucosite e o seu tratamento é principalmente paliativo. Embora haja uma grande variedade de esquemas terapêuticos para as suas manifestações orais, há também uma grande controvérsia sobre a melhor política a adotar nos cuidados desta manifestação oral bastante comum, devido à falta de estudos objetivos nesse sentido.

Uma das principais preocupações é o controlo da dor, que na maioria dos casos acaba por ser a primeira queixa do doente. O controlo da dor pode ser conseguido através de anestésicos (xilocaína) e analgésicos (benzidamina) tópicos ou agentes de

revestimento (sucralfato) que formam uma camada protetora sobre as lesões. Um cuidado especial é necessário aquando da administração dos anestésicos tópicos, pois o doente deverá ser alertado para um maior perigo de trauma auto-induzido, alteração do processo de deglutição e potencial aspiração da comida devido a uma depressão do reflexo de vômito (Hancock PJ *et al*, 2003) (Huber MA, Terezhalmay GT, 2003) (Vissink A *et al*, 2003).

Na infeção por bacilos Gram negativos, está também descrito na literatura que o uso de pastilhas de anfotericina B, trombamicina e polimixina podem ajudar a reduzir os sintomas mais severos da mucosite associados (Redding SW, 2005) (Vissink A *et al*, 2003) (Shaw et al, 2000).

Os doentes são aconselhados a evitar produtos irritantes para a mucosa oral, nomeadamente álcool, tabaco, comidas quentes, picantes e ácidas, e o uso de próteses dentárias deve ser descontinuado durante o tratamento de modo a evitar o trauma das mucosas. Porém, caso o doente as continue a usar, estas deverão ser corretamente higienizadas em soluções de hipoclorito de sódio a 0,5% (Tolentino S *et al*, 2011) (Huber MA, Terezhalmay GT, 2003) (Vissink A *et al*, 2003).

Todas as soluções utilizadas na lavagem da cavidade oral não estão demonstradas como medidas preventivas no aparecimento de mucosite mas contribuem para impedir a instalação de agentes infecciosos que poderiam entrar em zonas ulceradas do epitélio para a circulação sistémica (Redding SW, 2005). Não são aconselhadas lavagens da cavidade oral com soluções comerciais de base alcoólica ou peróxido de hidrogénio uma vez que tem capacidade de secar e irritar a mucosa. Os bochechos com clorhexidina, muitas vezes referidos na literatura, não estão totalmente associados à diminuição da incidência de mucosite mas sim ao controlo da infeção das lesões. Normalmente são aconselhadas soluções salinas ou de bicarbonato de sódio (Hancock PJ *et al*, 2003) (Shaw et al, 2000).

De todos os produtos aconselhados para lavagem das mucosas a solução de bicarbonato de sódio, de fácil preparação e baixo custo é referenciada por alguns autores. Esta solução permite uma redução da acidez da cavidade oral, uma diluição da acumulação de muco salivar e controlo da colonização por agentes patogénicos. O preparado caseiro consegue-se pela junção de uma colher de chá de sal e uma colher de

chá de bicarbonato de sódio a 250mL de água (Hancock PJ *et al*, 2003) (Huber MA, Terezhalmay GT, 2003).

Mais recentemente, novas propostas terapêuticas têm surgido na tentativa de melhorar o controlo sobre esta consequência. Os fatores de crescimento (fator estimulador de colónias de granulócitos-macrófagos e fator de crescimento de queratinócitos, entre outros) têm o poder de reduzir o aparecimento de mucosite induzida pela radiação e também de ajudar num processo de regeneração tecidular mais rápido. No entanto, são necessários mais estudos porque não se conhece os mecanismos de resposta tumoral ao tratamento com este tipo de fatores. O laser de baixa intensidade tem sido proposto como outra nova linha de tratamento, pois é considerado ter um efeito sobre as mitocôndrias e compostos reativos de oxigénio com capacidades analgésicas e anti-inflamatórias (Redding SW, 2005) (Vissink A *et al*, 2003).

Uma série de produtos tem sido desenvolvida na tentativa de simular e estimular a saliva para obter uma melhor lubrificação da mucosa oral e diminuir os problemas daí resultantes. Estes produtos são principalmente paliativos e tentam diminuir o desconforto associado à xerostomia (Momm F *et al*, 2005).

Os sialogogos são estimulantes sistémicos que ajudam a que haja um aumento da produção de saliva pelas glândulas que ainda têm capacidade funcional, não tendo qualquer ação quando as glândulas já não estão funcionais (Fischer DJ, Epstein JB, 2008) (Hancock PJ *et al*, 2003).

A pilocarpina, a cevimelina e o betanecol são opções farmacológicas que têm demonstrado efeitos positivos na produção salivar, uma vez que atuam como agonistas dos recetores colinérgicos muscarínicos presentes nos ácinos das glândulas salivares.

A pilocarpina (Salagen®) é o único fármaco aceite como sialogogo pela *Food and Drug Administration* para os doentes irradiados na área da cabeça e pescoço que apresentam hipossalivação. O seu uso pode ser iniciado antes da RT se o doente já apresentar algumas queixas e deve prolongar-se durante e após o tratamento radioterapêutico como terapia continuada. No entanto, estão documentados alguns efeitos colaterais como sudorese aumentada, náuseas e rinite, estando contraindicada em doentes que tenham asma não controlada, rinite aguda ou glaucoma de ângulo fechado (Chambers MS *et al*, 2007) (Hawthorne M, Sullivan K, 2000).

A cevimelina que também está descrita como um bom indutor do fluxo salivar apenas foi aprovada para o tratamento da síndrome de Sjögren, mas do mesmo modo que o betanecol, ainda não está disponível no mercado português (Chainani-Wu N *et al*, 2006).

Para além dos sialogogos apresentados, o fluxo salivar também pode ser estimulado através do uso de pastilhas ou rebuçados sem açúcar e do consumo de produtos com elevado teor em ácido cítrico ou ascórbico. No entanto, estes últimos apenas estão aconselhados em doentes não dentados uma vez que contribuem para a desmineralização do esmalte e sensibilidade dentária. É aconselhada a cessação tabágica e o consumo de café e álcool que provocam secura e irritação da mucosa (Chambers MS *et al*, 2007) (Hancock PJ *et al*, 2003) (Vissink A *et al*, 2003).

Apesar dos substitutos salivares conseguirem uma boa lubrificação temporária da mucosa oral e dos melhoramentos que têm vindo a ser feitos na sua composição (adição de flúor, carboximetilcelulosa e mucinas), estes ainda não conseguiram alcançar as propriedades reológicas, os fatores anti-microbianos e outros componentes salivares que tornam a saliva única e capaz de desempenhar todas as suas funções. Embora os doentes encontrem nestes produtos algum alívio dos seus sintomas, continuam a ter pouca durabilidade, gosto pouco apelativo e um custo elevado, o que leva a uma maior preferência por humedecer a boca com água com frequência (Hancock PJ *et al*, 2003) (Taylor SE, 2003) (Vissink A *et al*, 2003).

Para evitar lesões ao nível da mucosa e uma maior acumulação de placa bacteriana com desenvolvimento de cáries e doença periodontal, o uso de próteses removíveis deve ser evitado sempre que possível ou deve ser feito o descanso das mesmas (Shaw MJ *et al*, 2000). Caso não seja feita a sua correta higiene e atendendo ao decréscimo de saliva existente, facilmente se desenvolvem infeções oportunistas não só nos aparelhos protéticos mas também ao nível das mucosas, sendo que as zonas com lesões de mucosite ou trauma são rapidamente colonizáveis. Para evitar uma maior disseminação, as infeções devem ser tratadas o mais rapidamente possível de acordo com o seu agente patogénico. A clorohexidina é um antimicrobiano de largo espetro que previne o desenvolvimento de infeções por bactérias Gram positivas e negativas, assim como infeções fúngicas. O seu uso deve ser feito antes, durante e depois do tratamento

para controlar o número de microrganismos no doente que está a fazer RT (Meurman JH, Grönroos L, 2010) (Fischer DJ, Epstein JB, 2008).

Para combater as infeções causadas por *Candida* devem ser feitos antifúngicos tópicos como a nistatina ou clotrimazol. Porém, estes fármacos contêm açúcar, o que potencia o aparecimento de cáries. A anfotericina B surge como uma boa alternativa porque não tem açúcar e também combate eficazmente este agente etiológico, no entanto tem um carácter sistémico e só deve ser usada em situações mais agressivas (Meurman JH, Grönroos L, 2010). O uso de nistatina não deve ser feito simultaneamente com clorhexidina porque são antagonistas, podendo ser feitas de forma intercalada em períodos superiores a 1 hora (Hancock PJ *et al*, 2003) (Barkvoll P, Attramadal A, 1989). Uma vez que a contaminação das próteses é muito frequente, depois da sua correta higiene deve ser aplicado um agente antifúngico como o miconazol sob a forma de gel ou verniz na porção que está em contato com a mucosa. No entanto, é preciso ter atenção aos doentes que estão a fazer terapia com varfarina, pois este antifúngico potencia o seu efeito (Shaw MJ *et al*, 2000).

A perda de paladar que muitos doentes relatam durante o decorrer do tratamento é temporária, e normalmente o doente recupera toda ou quase toda a sua capacidade gustativa. Deste modo, devido ao seu carácter transitório não é necessário fazer qualquer tratamento. No entanto, devido a todas as condições de morbilidade adquiridas com o tratamento, o doente perde a satisfação de disfrutar das refeições, o que pode condicionar gravemente o seu estado nutricional. Nesta altura, é aconselhado um acompanhamento nutricional para que se mantenha uma dieta apropriada. Apesar de controversa na literatura, a administração de suplementos de sulfato de zinco é referida com uma ajuda na recuperação do paladar (Vissink A *et al*, 2003) (Erkurt E *et al*, 2000) (Matsuo R, 2000) (Ripamonti C *et al*, 1998).

Os doentes que apresentam trismus ou dor muscular resultante da cirurgia e das sessões de RT têm uma diminuição da abertura bucal e restrição dos movimentos funcionais. Para atenuar os sintomas, são recomendados exercícios para tentar restabelecer a amplitude de abertura, que podem ser feitos pelo próprio doente ou com a ajuda de um profissional fisioterapeuta. Alguns dos exercícios descritos na literatura recorrem a objetos como as espátulas de madeira usadas no consultório médico para o doente interpor entre as arcadas dentárias e ir aumentando em número gradualmente de

forma a alongar a musculatura. Alguns dispositivos mecânicos também têm mostrado melhorias significativas, como é o caso do sistema Therabite® que permite não só um alongamento do tecido conjuntivo mas também uma mobilidade adequada da articulação têmporo-mandibular, entre outros (Bensadoun RJ *et al*, 2010) (Melchers LJ *et al*, 2009).

Outras medidas terapêuticas têm ainda sido mencionadas no tratamento de trismus. Um estudo piloto elaborado por Chua e a sua equipa demonstrou que o uso de pentoxifilina, um derivado da xantina, apresenta propriedades imunomoduladoras que participam na regulação de citocinas responsáveis pela atividade fibrinogénica induzida pela radiação, permitindo deste modo uma maior amplitude do movimento mandibular (Salazar M *et al*, 2008) (Chua DT *et al*, 2001).

#### *Cuidados após a RT*

Após concluído o tratamento radioterapêutico quase todas as complicações que surgem durante o mesmo também se podem manifestar depois. Deste modo, é preciso estar alerta na sua identificação e resolução.

Uma vez que a radiação e a reduzida percentagem de fluxo salivar conduzem ao aparecimento de cáries rampantes, devem ser tomadas medidas profiláticas para diminuir tal incidência, nomeadamente a aplicação tópica de flúor com pH neutro em gel e com recurso a moldeiras, sob a forma de dentífrico, colutórios ou vernizes aplicados no consultório dentário. Os doentes devem ser incentivados a fazer uma higiene oral rigorosa diariamente e a fazer uma dieta não cariogénica (Fischer DJ, Epstein JB, 2008) (Hancock PJ *et al*, 2003) (Siegel MA *et al*, 2001) (Shaw MJ *et al*, 2000).

Os produtos com xilitol são recomendados uma vez que este açúcar de substituição inibe o desenvolvimento de *Streptococcus mutans* e podem ser comercializados sob a forma de pastilhas contendo fosfato de cálcio e flúor que ajudam também no processo de remineralização dentária (Meurman JH, Grönroos L, 2010).

Como já referido anteriormente, a ORN é uma das consequências mais graves resultantes da RT que se pode vir a manifestar meses ou anos após a sua conclusão.

Atualmente existem várias propostas terapêuticas para abordar os casos de ORN, sendo que a maioria dos estudos defende como primeira linha de tratamento a remoção dos sequestros ósseos, o uso de antibacterianos como soluções de clorhexidina a 0,20% e a toma de antibióticos de modo a facilitar a remoção de focos necróticos e infecciosos para um melhoramento das lesões. Porém, a melhor opção para evitar o seu desenvolvimento é evitar procedimentos cirúrgicos nos 6 meses seguintes à conclusão da radioterapia (Tolentino S *et al*, 2011) (Fischer DJ, Epstein JB, 2008) (Jereczek-Fossa BA, Orecchia R, 2002).

O intervalo entre a conclusão do tratamento radioterapêutico e o aparecimento dos primeiros sintomas é variável mas normalmente recai num período entre os 4 meses e os 2 anos seguintes (Lyons A, Ghazali N, 2008).

Muitos autores recomendam o uso de câmaras de oxigénio hiperbárico como terapia adjuvante no controlo da ORN em casos mais avançados, uma vez que estimulam o processo de angiogénese, aumentam os níveis celulares de O<sub>2</sub> para a proliferação de osteoblastos e fibroblastos e estimulam a formação de colagénio no tecido irradiado que tinha estas propriedades comprometidas (Kanat NA, 2008) (Bui QC *et al*, 2004). Devido a estas características, é também referida como uma alternativa profilática à cirurgia, trazendo vantagens caso seja feita antes. É o caso do tratamento preventivo em doentes que vão ser submetidos a processos reconstrutivos ou a colocação de implantes, uma vez que a taxa de sobrevivência destes é maior devido a uma melhor osteointegração e menos complicações no processo de cicatrização. No entanto, os seus benefícios no tratamento da ORN são limitados caso seja usada isoladamente das outras terapêuticas ou quando o tratamento do tumor não requer cirurgia (Bui QC *et al*, 2004) (Shaw MJ *et al*, 2000) (Granström G *et al*, 1999).

Para além destas medidas, estão ainda descritos tratamentos que recorrem ao uso de ultrassons e de agentes anti-oxidantes como a pentoxifilina e o tocoferol (vitamina E). Estes últimos devem ser utilizados em associação uma vez que têm um efeito sinérgico (Madrid C *et al*, 2010) (Lyons A, Ghazali N, 2008) (Shaw MJ *et al*, 2000).

## Protocolo de atuação

Assim que tem conhecimento de que necessitará de efetuar RT na área da cabeça e pescoço, o doente deverá ser aconselhado a visitar o seu médico dentista e a informá-lo da sua condição. Nesta altura, o médico dentista deverá saber quais os procedimentos a tomar de modo que a saúde oral do doente seja a melhor possível quando for submetido ao tratamento radioterapêutico.

Tendo em conta as inúmeras abordagens e intervenções terapêuticas existentes, o seguinte protocolo foi elaborado com base na bibliografia encontrada e tem como objetivo sistematizar a informação recolhida para que possa ser facilmente consultado.

### Antes da Radioterapia

- Conhecimento do estado de saúde geral (doenças e medicação)
- *Status* dentário (clínico e radiográfico)
- Profilaxia, instrução e motivação para uma adequada HO
- Procedimentos restauradores necessários
- Eliminação de fatores traumáticos para as mucosas
- Exodontia dos dentes não viáveis para tratamento ou manutenção
- Avaliação do nível de salivação
- Aplicação tópica de flúor

### Durante a Radioterapia

- Manutenção de consultas periódicas para controlo da HO e tratamento das lesões
- Aplicação tópica de flúor
- Bochechos com soluções salinas ou de bicarbonato de sódio
- Uso de sialogogos para estimular produção de saliva
- Uso de próteses removíveis desaconselhado
- Exodontias contra-indicadas
- Exercícios para prevenção de trismus

### Após a Radioterapia

- Manutenção da HO, saúde dentária e periodontal
- Controlo das lesões e problemas associados
- Exodontias aconselhadas após 1 ano



## DISCUSSÃO

Apesar de haver um consenso generalizado na comunidade científica de quais as medidas a adotar com os doentes irradiados na cabeça e pescoço, surgem sempre abordagens diferentes perante o tratamento e prevenção dos problemas orais associados à radioterapia.

As principais fontes de discórdia encontradas entre os autores são relativas aos períodos em que os efeitos colaterais da RT se podem manifestar, à terapêutica feita como prevenção ou tratamento das lesões e quanto ao tempo necessário para poderem ser feitas exodontias sem risco de desenvolver ORN.

Relativamente ao aparecimento de trismus, alguns autores afirmam que esta consequência pode surgir nas primeiras horas após a conclusão do tratamento enquanto outros dizem ser uma consequência tardia do mesmo, vindo a manifestar-se apenas 3 a 6 meses depois. Estas divergências poderão ser explicadas pela necessidade de realizar RT isoladamente ou associada a cirurgia e também pelo grau de invasão da mesma e consequentes estruturas anatómicas envolvidas (Lee R *et al*, 2012) (Bensadoun RJ, 2010) (Huber MA, Terezhalmay GT, 2003).

No que diz respeito à terapêutica utilizada para o alívio e tratamento dos sintomas e lesões decorrentes do tratamento, é onde surge um maior leque de alternativas. O tratamento da xerostomia com pilocarpina é comumente aceite e até já existem alguns estudos que defendem o seu uso como medida preventiva devido ao seu efeito protetor. Porém, devido aos seus efeitos adversos, alguns autores referem prescreve-la apenas em casos mais severos de hipossalivação (em que o fluxo salivar não estimulado é menor que 0,1mL/min) (Tolentino S *et al*, 2011) (Nagler RM, Baum BJ, 2003).

O tempo de intervalo apropriado entre a execução de uma exodontia e o início ou término das sessões de radioterapia é variável entre os diversos autores. Enquanto alguns autores defendem que um período entre 10 a 14 dias é suficiente para a cicatrização dos tecidos antes de iniciar o tratamento, outros referem que um período maior de 20 a 30 dias é necessário para garantir uma recuperação total. No que diz respeito ao período que é necessário aguardar para que voltem a ser feitos

procedimentos cirúrgicos, está descrito um período mínimo de 6 meses e máximo de 1 ano após conclusão da radioterapia (Tolentino S *et al*, 2011) (Huber MA, Terezhalmay GT, 2003) (Jereczek-Fossa BA, Orecchia R, 2002).

Devido à singularidade de cada doente que faz com que as suas necessidades e cuidados sejam avaliados individualmente, é possível justificar algumas das discrepâncias encontradas, sendo difícil aplicar conhecimentos padronizados a toda a população sem que se verifiquem exceções. Deste modo avalia-se a necessidade de mais estudos conclusivos nesta ampla área que aborda a irradiação dos tecidos orais para encontrar dados menos oscilantes.

## CONCLUSÃO

Os médicos dentistas têm um papel importante na identificação, tratamento e acompanhamento dos doentes com cancro oral uma vez que têm a responsabilidade de fazer o despiste de lesões malignas ou pré-malignas. Quando é necessário recorrer a RT para controlar e eliminar uma neoplasia que surge na área da cabeça e pescoço, existem vários efeitos secundários que surgem com o decorrer do tratamento (Deng H *et al*, 2011).

Apesar dos benefícios da radioterapia no tratamento de tumores malignos, são vários os efeitos colaterais na área da cabeça e pescoço que se podem manifestar transitoriamente ou tender para a cronicidade. As consequências associadas à radiação são potencialmente graves e podem ser minimizadas ou prevenidas se houver um rigoroso acompanhamento pelo médico dentista. Uma vez que muitos doentes com cancro oral têm uma fraca ou insuficiente higiene oral é necessário não só alerta-los para a importância desta prática quando vêm ao nosso encontro mas também a toda a equipa que deve integrar o plano de tratamento destes doentes (Fischer DJ, Epstein JB, 2008).

Vários estudos relacionam a importância do acompanhamento do doente oncológico por uma equipa multidisciplinar que deve trabalhar coordenadamente num

planeamento terapêutico que proporcione cuidados para a remissão da doença, prevenção dos seus efeitos secundários e cuidados paliativos. Assim, é importante não só a prestação de cuidados médicos e médico-dentários mas também nutricionais, psicológicos, fisioterapêuticos e sociais para uma melhor qualidade de vida sem que haja isolamento social (Huber MA, Terezhalmay GT, 2003).

A maioria dos clínicos não sabe como ou quando intervir com estes doentes, havendo deste modo a necessidade de conhecer e estudar a melhor abordagem para que sejam corretamente acompanhados nos problemas pós terapia que surgem (Tolentino Ede S *et al*, 2011). No entanto, e mesmo seguindo todos os cuidados e medidas preventivas adequadas, alguns doentes irão necessitar de receber tratamento dentário durante ou após a RT. Deste modo, é muito importante estabelecer medidas que minimizem os riscos destes tratamentos para prevenir o desenvolvimento de lesões graves, como uma ORN (McLeod N *et al*, 2010).

## BIBLIOGRAFIA

1. Aguiar GP, Jham BC, Magalhães CS, Sensi LG, Freire AR. A review of the biological and clinical aspects of radiation caries. *J Contemp Dent Pract.* 2009 Jul 1;10(4):83-9.
2. Barkvoll P, Attramadal A. Effect of nystatin and chlorhexidine digluconate on *Candida albicans*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989 Mar;67(3):279-81.
3. Bensadoun RJ, Riesenbeck D, Lockhart PB, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT. A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer.* 2010 Aug;18(8):1033-8.
4. Bui QC, Lieber M, Withers HR, Corson K, van Rijnsoever M, Elsaleh H. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radiation-induced late side effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Nov 1;60(3):871-8.
5. Burlage FR, Coppes RP, Meertens H, Stokman MA, Vissink A. Parotid and submandibular/sublingual salivary flow during high dose radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2001 Dec;61(3):271-4.
6. Chainani-Wu N, Gorsky M, Mayer P, Bostrom A, Epstein JB, Silverman S Jr. Assessment of the use of sialogogues in the clinical management of patients with xerostomia. *Spec Care Dentist.* 2006 Jul-Aug;26(4):164-70.
7. Chambers MS, Rosenthal DI, Weber RS. Radiation-induced xerostomia. *Head Neck.* 2007 Jan;29(1):58-63.
8. Chua DT, Lo C, Yuen J, Foo YC. A pilot study of pentoxifylline in the treatment of radiation-induced trismus. *Am J Clin Oncol.* 2001 Aug;24(4):366-9.
9. Cooper JS, Fu K, Marks J, Silverman S. Late effects of radiation therapy in the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Mar 30;31(5):1141-64.
10. Day GL, Blot WJ. Second primary tumors in patients with oral cancer. *Cancer.* 1992 Jul 1;70(1):14-9.
11. Erkurt E, Erkisi M, Tunali C. Supportive treatment in weight-losing cancer patients due to the additive adverse effects of radiation treatment and/or chemotherapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2000 Dec;19(4):431-9.

12. Escoda-Francolí J, Rodríguez-Rodríguez A, Pérez-García S, Gargallo-Albiol J, Gay-Escoda C. Dental implications in oral cancer patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 Jul 1;16(4):e508-13.
13. Deng H, Sambrook PJ, Logan RM. The treatment of oral cancer: an overview for dental professionals. *Aust Dent J*. 2011 Sep;56(3):244-52, 341.
14. Fischer DJ, Epstein JB. Management of patients who have undergone head and neck cancer therapy. *Dent Clin North Am*. 2008 Jan;52(1):39-60, viii.
15. Franco EL, Kowalski LP, Kanda JL. Risk factors for second cancers of the upper respiratory and digestive systems: a case-control study. *J Clin Epidemiol*. 1991;44(7):615-25.
16. Franzén L, Funegård U, Ericson T, Henriksson R. Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck. A consecutive study of salivary flow and patient discomfort. *Eur J Cancer*. 1992;28(2-3):457-62.
17. Granström G, Tjellström A, Brånemark PI. Osseointegrated implants in irradiated bone: a case-controlled study using adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 1999 May;57(5):493-9.
18. Hancock PJ, Epstein JB, Sadler GR. Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. *J Can Dent Assoc*. 2003 Oct;69(9):585-90.
19. Hawthorne M, Sullivan K. Pilocarpine for radiation-induced xerostomia in head and neck cancer. *Int J Palliat Nurs*. 2000 May;6(5):228-32.
20. Ho WK, Kwong DL, Wei WI, Sham JS. Change in olfaction after radiotherapy for nasopharyngeal cancer--a prospective study. *Am J Otolaryngol*. 2002 Jul-Aug;23(4):209-14.
21. Huber MA, Terezhalmay GT. The head and neck radiation oncology patient. *Quintessence Int*. 2003 Oct;34(9):693-717.
22. Jegoux F, Malard O, Goyenvallée E, Aguado E, Daculsi G. Radiation effects on bone healing and reconstruction: interpretation of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 Feb;109(2):173-84.
23. Jereczek-Fossa BA, Orecchia R. Radiotherapy-induced mandibular bone complications. *Cancer Treat Rev*. 2002 Feb;28(1):65-74.
24. Jha N, Seikaly H, McGaw T, Coulter L. Submandibular salivary gland transfer prevents radiation-induced xerostomia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jan 1;46(1):7-11.

25. Jham BC, Silva Freire AR. Complicações bucais da radioterapia em cabeça e pescoço. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2006 72(5):704-8.
26. Kanatas AN. The influence of hyperbaric oxygen on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis: 8 year study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Apr;37(4):404.
27. Kaste SC, Hopkins KP, Jenkins JJ 3rd. Abnormal odontogenesis in children treated with radiation and chemotherapy: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1994 Jun;162(6):1407-11.
28. Keene HJ, Fleming TJ. Prevalence of caries-associated microflora after radiotherapy in patients with cancer of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987 Oct;64(4):421-6.
29. Lee R, Slevin N, Musgrove B, Swindell R, Molassiotis A. Prediction of post-treatment trismus in head and neck cancer patients. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Jun;50(4):328-32.
30. Lobo ALG, Martins GB. Consequências da radioterapia na região da cabeça e pescoço: uma revisão da literatura. *Rev Port Estomatol Cir Maxilofac* 2009;50:251-255
31. Lyons A, Ghazali N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Dec;46(8):653-60
32. Madrid C, Abarca M, Bouferrache K. Osteoradionecrosis: an update. *Oral Oncol.* 2010 Jun;46(6):471-4.
33. Maes A, Huygh I, Weltens C, Vandeveld G, Delaere P, Evers G, Van den Bogaert W. De Gustibus: time scale of loss and recovery of tastes caused by radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2002 May;63(2):195-201.
34. Matsuo R. Role of saliva in the maintenance of taste sensitivity. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000;11(2):216-29.
35. McLeod NM, Bater MC, Brennan PA. Management of patients at risk of osteoradionecrosis: results of survey of dentists and oral & maxillofacial surgery units in the United Kingdom, and suggestions for best practice. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Jun;48(4):301-4.
36. Melchers LJ, Van Weert E, Beurskens CH, Reintsema H, Slagter AP, Roodenburg JL, Dijkstra PU. Exercise adherence in patients with trismus due to head and neck oncology: a qualitative study into the use of the Therabite. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Sep;38(9):947-54.

37. Meurman JH, Grönroos L. Oral and dental health care of oral cancer patients: hyposalivation, caries and infections. *Oral Oncol.* 2010 Jun;46(6):464-7.
38. Momm F, Volegova-Neher NJ, Schulte-Mönting J, Guttenberger R. Different saliva substitutes for treatment of xerostomia following radiotherapy. A prospective crossover study. *Strahlenther Onkol.* 2005 Apr;181(4):231-6.
39. Nagler RM, Baum BJ. Prophylactic treatment reduces the severity of xerostomia following radiation therapy for oral cavity cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 Feb;129(2):247-50.
40. Pajari U, Raustia A, Pyhtinen J, Lanning M. Influence of antineoplastic therapy on function of the masticatory system, tooth development, and cariogenic status: a case report. *Med Pediatr Oncol.* 1996 Aug;27(2):108-13.
41. Redding SW. Cancer therapy-related oral mucositis. *J Dent Educ.* 2005 Aug;69(8):919-29.
42. Registo Oncológico Nacional 2005 disponível *online* em [http://www.iporto.minsaude.pt/Downloads\\_HSA/IPOP/RO\\_Nacional\\_2001.ppd](http://www.iporto.minsaude.pt/Downloads_HSA/IPOP/RO_Nacional_2001.ppd)
43. Ripamonti C, Zecca E, Brunelli C, Fulfaro F, Villa S, Balzarini A, Bombardieri E, De Conno F. A randomized, controlled clinical trial to evaluate the effects of zinc sulfate on cancer patients with taste alterations caused by head and neck irradiation. *Cancer.* 1998 May 15;82(10):1938-45.
44. Rogers SN, Lowe D, McNally D, Brown JS, Vaughan ED. Health-related quality of life after maxillectomy: a comparison between prosthetic obturation and free flap. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Feb;61(2):174-81.
45. Rothwell BR. Prevention and treatment of the orofacial complications of radiotherapy. *J Am Dent Assoc.* 1987 Mar;114(3):316-22.
46. Ruo Redda MG, Allis S. Radiotherapy-induced taste impairment. *Cancer Treat Rev.* 2006 Nov;32(7):541-7.
47. Saarilahti K, Kajanti M, Joensuu T, Kouri M, Joensuu H. Comparison of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and sucralfate mouthwashes in the prevention of radiation-induced mucositis: a double-blind prospective randomized phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Oct 1;54(2):479-85.
48. Salazar M, Victorino FR, Paranhos LR, Ricci ID, Gaeti WP, Caçador NP. Effects and treatment of head and neck radiotherapy from a dental surgeon's stance – Literary Revision. *Rev Odont.* Ano 16, n31, JanJun 2008
49. Santos L, Teixeira L. *Oncologia oral.* Ed Lidel. Lisboa 2011.

50. Sasse AD, Clark LG, Sasse EC, Clark OA. Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: results of a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Mar 1;64(3):784-91.
51. Seikaly H, Jha N, McGaw T, Coulter L, Liu R, Oldring D. Submandibular gland transfer: a new method of preventing radiation-induced xerostomia. *Laryngoscope*. 2001 Feb;111(2):347-52.
52. Shaw MJ, Kumar ND, Duggal M, Fiske J, Lewis DA, Kinsella T, Nisbet T. Oral management of patients following oncology treatment: literature review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2000 Oct;38(5):519-24.
53. Siegel MA, Silverman S Jr, Sollecito TP. Clinician's guide to treatment of common oral lesions. Ed. 5 Baltimore, MD: American Academy of Oral Medicine, 2001.
54. Silva AR, Alves FA, Berger SB, Giannini M, Goes MF, Lopes MA. Radiation-related caries and early restoration failure in head and neck cancer patients. A polarized light microscopy and scanning electron microscopy study. *Support Care Cancer*. 2009 Apr 17.
55. Silvestre-Rangil J, Silvestre FJ. Clinico-therapeutic management of osteoradionecrosis: a literature review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 Nov 1;16(7):e900-4.
56. Taylor SE. Efficacy and economic evaluation of pilocarpine in treating radiation-induced xerostomia. *Expert Opin Pharmacother*. 2003 Sep;4(9):1489-97.
57. Tolentino S, Centurion BS, Ferreira LH, Souza AP, Damante JH, Rubira-Bullen IR. Oral adverse effects of head and neck radiotherapy: literature review and suggestion of a clinical oral care guideline for irradiated patients. *J Appl Oral Sci*. 2011 Oct;19(5):448-54.
58. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, Komaroff E, Nalysnyk L, Zilberberg MD. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol*. 2003 Mar;66(3):253-62.
59. Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FK, Jansma J, Coppes RP. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(3):213-25.
60. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(3):199-212.



As imagens apresentadas ao longo do trabalho foram gentilmente cedidas e autorizadas pelo Professor Daniel de Sousa.

